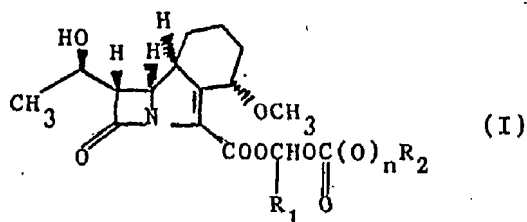


MEMORIA EXPLICATIVA

153-82

Esta invención se refiere a ésteres de acicloximetilo que tienen actividad antibacteriana, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en medicina.

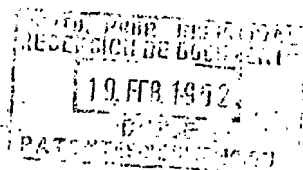
Por lo tanto, la presente invención aporta compuestos de fórmula general (I)



en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; n es cero o uno; y R₂ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₈ optativamente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, fenilo, o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃.

Además del arreglo estereoquímico fijado como se define en la fórmula (I), la molécula contiene por lo menos otro átomo de carbono asimétrico cuando R₁ es distinto de hidrógeno. Se podrá apreciar que todos los estereoisómeros, incluyendo sus mezclas, derivados de este centro asimétrico adicional, están dentro del alcance de la fórmula (I).

El enlace en forma de cuña indica que está hacia adelante del plano del papel. El enlace de trazos indica que está por detrás del plano del papel.



La configuración mostrada para el átomo de carbono de la posición 8 de la fórmula (I) se mencionará de aquí en adelante como configuración β .

La configuración representada para el carbono de la posición 4 en la fórmula (I) se mencionará, de aquí en adelante, como configuración α .

En general, en los compuestos específicos que se nombran más adelante, la configuración β de la posición 8 corresponde al isómero S, y la configuración α de la posición 4 corresponde al isómero S. La asignación de la configuración S de las posiciones 4 y 8 se ha hecho de acuerdo a las reglas de Cahn Ingold y Prelog, *Experientia* 1956, 12, 81.

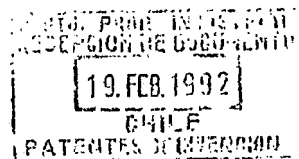
El término alquilo, tal como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada.

Cuando R_1 representa un grupo alquilo, este puede ser convenientemente un grupo alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, isopropilo o t-butilo.

Cuando R_2 representa un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un alcoxi C_{1-3} , puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo sustituido con metoxi.

Cuando R_3 representa cicloalquilo C_{5-8} optativamente sustituido con alquilo C_{1-3} , puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo optativamente sustituido con un grupo metilo o etilo.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) está constituida por aquellos en los cuales R_1 representa un grupo alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, isopropilo o t-butilo; un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con metoxi, tal como 1-metoxi-1-metiletilo;



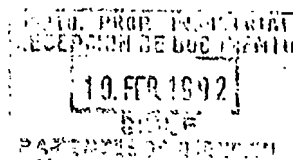
fenilo; o un grupo cicloalquilo C_{5-6} , tal como ciclopentilo o ciclohexilo optativamente sustituido con un grupo metilo o etilo, p.ej. como etilciclohexilo.

Un grupo particularmente preferido de ésteres de acuerdo con la invención está constituido por aquellos en los cuales R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, n es cero ó 1 y R_2 representa un grupo metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, 1-metoxi-1-metiletilo, fenilo, ciclohexilo, o 4-etilciclohexilo.

Compuestos preferidos específicos incluyen el éster pivaloiloximetílico, 1-pivaloiloxi-etílico, acetoximetílico, 1-acetoxietílico, 1-metoxi-1-metiletilcarboniloximetílico, 1-(1-metoxi-1-metiletilcarboniloxi)etílico, 1-benzoiloxi-etílico, 1-isopropoxicarboniloxi-etílico, ciclohexiloxicarboniloximetílico, 1-(4-etilciclohexiloxicarboniloxi)etílico, o más particularmente, 1-ciclohexiloxicarboniloxi-etílico del ácido (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxílico.

Los compuestos de acuerdo con la invención, cuando se administran oralmente, presentan un nivel elevado de actividad antibacteriana contra una amplia variedad de microorganismo patógenos y tienen muy buena resistencia a todas las β -lactamasas. Los compuestos de la invención también son relativamente estables a la dehidropeptidasa renal.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención presentan niveles elevados de actividad contra cepas de Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Pseudomonas aeruginosa,



Clostridium perfringens y Bacteriodes fragilis y Morganella morganii.

Los compuestos de la invención pueden, por ello, usarse para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias patógenas en el hombre y los animales.

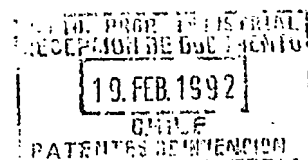
Por ello, de acuerdo con otro aspecto de la invención se suministra un compuesto de fórmula (I) para el uso en la terapia o profilaxis de infecciones bacterianas sistémicas en el hombre o los animales.

De acuerdo a otro aspecto más de la invención se aporta el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento de infecciones bacterianas sistémicas del hombre y los animales.

De acuerdo aún a otro aspecto de la invención, se aporta un método de tratamiento del organismo humano o no humano para combatir infecciones bacterianas, cuyo método comprende la administración al organismo de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Los expertos en el arte podrán apreciar que la referencia que aquí se hace al tratamiento se extiende a la profilaxis así como también al tratamiento de infecciones o síntomas establecidos.

Se podrá apreciar, además, que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que se va a tratar y la edad y la condición del paciente y estará sujeta, en último término, al criterio del médico o veterinario tratante. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento del hombre adulto están típicamente en el intervalo de 200 a 2000 mg



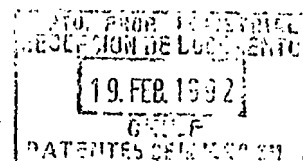
por día, p.ej. 1000 mg por día.

La dosis deseada puede estar presentada convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

Aunque es posible que, para el uso en la terapia, un compuesto de la invención se pueda administrar como el compuesto químico mismo, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

Por ello, la invención aporta, además, una formulación farmacéutica para administración oral que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para ella y, optativamente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El vehículo o vehículos tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perniciosos para el recipiente de ella.

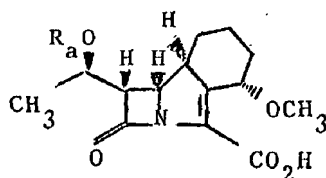
Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (p.ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa), cargas (p.ej. almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio), lubricantes (p.ej. estearato de magnesio, aceites vegetales hidrogenados, talco, sílice, polietilenglicoles), desintegrantes (p.ej. almidón de papa o glicolato de almidón sódico), o agentes humectantes (p.ej. lauril sulfato de sodio). También se pueden usar, si se desea,



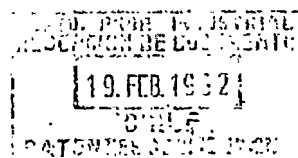
coadyuvantes de flujo, tales como dióxido de silicio. Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en el arte.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución, ya sea en agua o en otro vehículo adecuado antes de usarlo para la administración como un líquido o para la administración directa y luego arrastrarlo con agua o con otro líquido adecuado. Tales preparaciones líquidas se pueden fabricar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (p.ej. jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas y aceites comestibles hidrogenados, tales como aceite de recino hidrogenado), agentes emulsionantes o espesantes (p.ej. lecitina, estearato de aluminio o acacia), vehículos no acuosos (p.ej. aceite de almendras, aceite de nuez de coco fraccionado, ésteres oleosos o alcohol etílico), conservantes (p.ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o de butilo o ácido sórbico) y agentes saborizantes y edulcorantes adecuados.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por esterificación del ácido carboxílico (II)



(II)



en la cual R_3 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o una sal o derivado reactivo de él y, si se requiere, se elimina el grupo protector del grupo R_3 cuando R_3 representa un grupo protector de hidroxilo, puede ser, por ejemplo un grupo hidrocarbilsililo, tal como trialkilsililo p.ej. trimetilsililo o t-butildimetilsililo.

La esterificación de un compuesto de fórmula (II) o una sal de él se puede realizar por reacción con un compuesto



en el cual R_1 y R_2 tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y X es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, p.ej. cloro, bromo o yodo o un alquil o aril sulfonato, tal como mesilato o tosilato, en presencia de una base. La reacción se efectúa, de preferencia, en presencia de un solvente, cuya naturaleza no es crítica, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción. Solventes adecuados incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido.

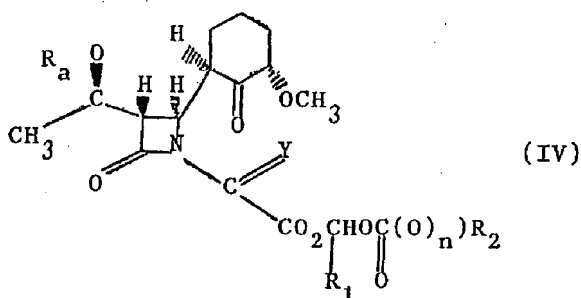
En una realización de este procedimiento, la reacción se lleva a cabo convenientemente usando una sal, tal como una sal de metal alcalino, p.ej. sal de sodio o de potasio del ácido carboxílico (II) en presencia de una sal de amonio cuaternario adecuada, tal como cloruro de trietil-bencilamonio, cloruro de trioctil-metilaminio o bromuro de tetrabutylamonio y, de preferencia, en presencia de un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidinona.

RECEIVED
19 FEB 1992
PATENT DEPT

La reacción de esterificación se puede realizar convenientemente usando un compuesto de fórmula (II) en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno. Si la reacción de esterificación se realiza con un compuesto de fórmula (II) en la cual R_3 representa un grupo protector de hidroxilo, entonces este grupo debe ser eliminado convenientemente por procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando R_3 es ter-butildimetilsililo éste se puede eliminar por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio y ácido acético.

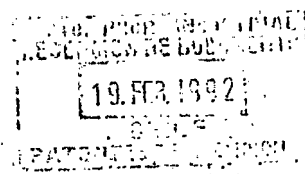
los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por métodos conocidos p.ej. como se describe en EP-A-0416953.

El compuesto de fórmula (I) también se puede preparar por ciclación de un compuesto de fórmula (IV)



en la cual los grupos R_1 y R_2 tienen los significados definidos para la fórmula (I), R_3 es un grupo protector de hidroxilo e Y es un átomo de oxígeno o un grupo fosfina, y, si se requiere, se elimina el grupo protector R_3 .

La ciclación de un compuesto de fórmula (IV) en la cual Y es oxígeno se realiza convenientemente por calentamiento en presencia de un fosfito orgánico. La reacción se efectúa, de preferencia, en un solvente o mezcla de solventes a una temperatura



dentro del intervalo de 60-200°. Solventes adecuados incluyen hidrocarburos con un punto de ebullición adecuado, por ejemplo hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno o xileno.

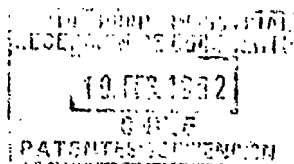
Fosfitos orgánicos adecuados incluyen trialquilfosfitos acíclicos y cíclicos, triarilfosfitos y alquilarilfosfitos mixtos. Fosfitos orgánicos particularmente útiles son los trialquilfosfitos p.ej. trietilfosfito o trimetilfosfito.

La ciclación de un compuesto de fórmula (IV) en la cual Y es un agrupamiento de fosfina se realiza, de preferencia, en un solvente a una temperatura entre 40 y 200°C. Solventes adecuados incluyen hidrocarburos, tales como hidrocarburos aromáticos, por ejemplo xileno o tolueno, hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y tricloroetano. Ejemplos de grupos fosfina adecuados son triarilfosfinas, p.ej. trifenil fosfina o trialquilfosfinas, p.ej. tri-t-butilfosfina.

Los grupos protectores de hidroxilo se pueden eliminar por procedimientos convencionales bien conocidos, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, págs. 46-119, editado por J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973). Por ejemplo, cuando R₁ es un grupo ter-butildimetilsililo, este se puede eliminar por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio y ácido acético. Este procedimiento se realiza convenientemente en un solvente, tal como tetrahidrofurano.

En forma similar, cuando R₂ es el grupo tricloroetoxicarbonilo, éste se puede eliminar por tratamiento con zinc y ácido acético.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por



métodos análogos a los descritos en EP-A-0416953 para preparar compuestos estructuralmente relacionados.

Con el fin de que la invención se pueda entender mejor, se dan los siguientes ejemplos, sólo a modo de ilustración.

En las Preparaciones y Ejemplos, a menos que se indique otra cosa:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de p.f. Gallenkamp y no están corregidos. Todas las temperaturas se dan en °C.

El espectro infrarrojo se midió en soluciones de cloroformo- d_1 , en un instrumento FT-IR. Los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protones (1H-RMN) se registraron a 300 MHz como soluciones en cloroformo- d_1 . Los desplazamientos químicos se informan como ppm (δ) respecto a Me_4Si , usado como estándar interno y se asignan como singletes (s), dobletes (d), doblete de dobletes (dd) o multipletes (m).

La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania).

las soluciones se secaron con sulfato de sodio anhidro.

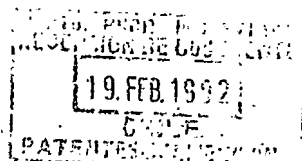
"Petróleo" significa éter de petróleo, p.e. 40-60°C.

El cloruro de metileno se redestiló sobre hidruro de calcio; el tetrahydrofurano se redestiló sobre sodio; el éter dietílico se redestiló sobre sodio; el xileno se redestiló sobre pentóxido de fósforo y el acetato de etilo se secó sobre tamices moleculares activados.

Intermediario 1

Ester etenílico del ácido (2-metoxi-2-metil)-propanoico

Se añadieron al ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico (1,5 g),



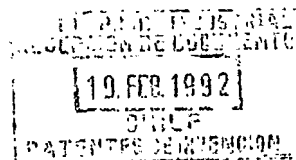
acetato de mercurio (II) (0,162 g), acetato de paladio (0,0285 g), hidróxido de potasio (0,067 g) y acetato de vinilo (1,2 g), bajo nitrógeno. La solución resultante se calentó a 50°C durante 4 horas. Luego se añadió a la mezcla de reacción acetato de vinilo adicional (2,4 g), y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 horas.

Después de enfriamiento a 20°C, se añadió éter dietílico (15 mL), y la mezcla se filtró por un lecho de celita. La solución se lavó con una solución de hidróxido de sodio al 10% (3 x 2 mL) y la fase acuosa se filtró por un lecho de celita, y luego se extrajo con éter dietílico (2 x 70 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (159 mL) y se secaron con sulfato de sodio anhidro, para obtener el compuesto del título crudo como un aceite amarillo pálido (9,7 g); ccd con ciclohexano/acetato de etilo 8:2 Rf = 0,7; IR (CDCl₃) ν_{\max} (cm⁻¹): 1749 (C=O éster) 1640 (C=C); ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) (ppm) 7,30 (m), 4,983 (dd), 4,648 (dd), 3,297 (s), 1,464 (s).

Intermediario 2

Ester 1-cloro-etílico del ácido (2-metoxi-2-metil)-propanoico

Se hizo burbujear por una solución del intermediario 1 (2,7 g) en acetato de etilo (50 mL), ácido clorhídrico anhidro, durante 1 hora a 0°C, luego se hizo burbujear nitrógeno durante 10 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante destilación de Kugelrohr (90°C/15 mmHg), para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (2,1 g); ccd con ciclohexano/acetato de etilo, 9:1 Rf = 0,9; IR (CDCl₃) ν_{\max} (cm⁻¹): 1755 (C=O éster); ¹H-RMN (CDCl₃; 300 MHz) (ppm) 6,58 (q) 3,296 (s), 1,837 (d), 1,442 (s).



Intermediario 3

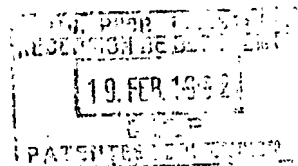
Carbonato de 1-cloroetil-4-etilciclohexilo

Se añadió, gota a gota, una solución de cloroformiato de 1-cloroetilo (5,46 g) en diclorometano seco (20 mL), bajo nitrógeno a 0°C. a una solución agitada de 4-etilciclohexanol (5 g) en diclorometano seco (20 mL), en presencia de tamices moleculares de 3A. Se añadió, gota a gota, una solución de piridina (3 g) en diclorometano seco (20 mL), a la mezcla de reacción durante 20 minutos a 0°C, y la mezcla luego se calentó a 20°, se agitó durante 20 horas, se lavó con salmuera (2 x 50 mL) y se secó. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se destiló para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (7,9 g); p.e. 130°/5,2 mbar; c.c.d. con ciclohexano/acetato de etilo, 9/1; $R_f = 0,88$; IR (CDCl_3), ν_{max} (cm^{-1}): 1757 (C=O); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 6,43 (q), 6,42 (q), 4,93 (s ancho), 4,59 (tt), 2,14-2,01 (s ancho) 2,00-1,88 (s ancho) 1,88-1,78 (m), 1,83 (d), 1,82 (d), 1,60-1,50 (m), 1,50-1,32 (m), 1,30-1,15 (m), 1,28-1,18 (m), 1,05-0,95 (m), 0,95-0,85 (m).

Intermediario 4

Carbonato de ciclohexil-clorometilo

Se hizo burbujear lentamente una corriente de cloro por cloroformiato de metilo (6 mL) frío (-10/+5°) bajo luz difusa. La reacción se monitoreó mediante la $^1\text{H-RMN}$, y se detuvo antes de que la concentración de cloroformiato de diclorometilo llegara a ser más del 5% molar. Se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución, hasta que se tornó incolora y el residuo se destiló para obtener dos fracciones principales, que contenían el cloroformiato de clorometilo intermediario, requerido; fracción a (2,48 g;



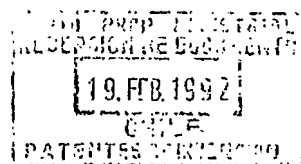
relación molar; cloroformiato de metilo/cloroformiato de clorometilo/cloroformiato de diclorometilo, 19/77/4), fracción b (1,76 g; relación molar: cloroformiato de metilo/cloroformiato de clorometilo/cloroformiato de diclorometilo, 4/90/6). Se añadió a una solución enfriada con hielo de ciclohexanol (1,37 mL) en diclorometano seco (5 mL), en presencia de tamices moleculares de 3A y bajo nitrógeno, una solución de la fracción a (1,7 g) en diclorometano seco (5 mL), durante 5 minutos. Luego se añadió una solución de piridina (1,06 mL) en diclorometano seco (5 mL) a la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C, y la mezcla se calentó lentamente hasta 20-25°. Después de 5 horas, la solución se filtró, se diluyó con diclorometano (30 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (3 x 30 mL) y se secó. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice, usando ciclohexano/acetato de etilo, 9/1, como eluyente, para obtener el compuesto del título como una cera blanca (1,98 g; c.c.d. ciclohexano/acetato de etilo, 9/1 Rf = 0,44;

IR (CDCl₃), ν_{\max} (cm⁻¹): 1759 (C=O); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,73 (s), 4,78-4,66 (m), 2,00-1,90 (m), 1,80-1,70 (m), 1,60-1,20 (m) ppm).

Ejemplo 1

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-en-2-carboxilato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo

Se añadieron a una solución de (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de potasio (posteriormente mencionado como el



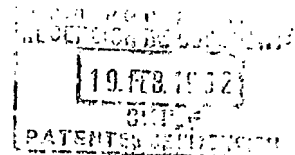
"Intermediario A") (0,5 g) endimetilformamida (8 mL), bromuro de tetrabutylamonio. (0,5 g) y carbonato de (1-cloroetil)-ciclohexilo (0,65 g) a 22°. La mezcla resultante se agitó a 22° durante 15 horas, luego se vació en éter dietílico (60 mL), se lavó con HCl acuoso al 1 % (40 mL), NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó y se concentró. El residuo (1 g) se disolvió en éter dietílico (2 mL) y se añadió petróleo liviano (20 mL) con agitación vigorosa. El precipitado (0,1 g) se separó por filtración, y los licores madre se concentraron para dar un residuo, el cual se disolvió en éter dietílico (1 mL), y se añadió petróleo liviano (20 mL) bajo agitación vigorosa, para dar más precipitado (0,14 g). Los precipitados se combinaron (0,24 g) y se purificaron más mediante la disolución en éter dietílico (3 mL) y la precipitación con petróleo liviano (30 mL) bajo agitación vigorosa, para obtener el compuesto del título como un polvo blanco (0,160 g; c.c.d. con éter dietílico, Rf = 0,44, p.f. 90-100°).
IR (CDCl₃) ν_{\max} (cm⁻¹) 1771, 1632; 1H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 6,93-6,85 (q+q), 4,92 (t), 4,64 (m), 4,25-4,05 (m), 3,30-3,15 (m), 3,25 (s), 3,24 (s), 2,08 (m), 2,0-1,2 (m), 1,61 (d), 1,59 (d), 1,31 (d), 1,30 (d).

De acuerdo con los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes ésteres a partir del Intermediario A.

Ejemplo 2

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-(etiloxicarbonilo)etilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (c.c.d.



con éter dietílico, $R_f = 0,42$), a partir del Intermediario A y carbonato de (1-cloroetil)-etilo.

IR (CDCl_3) V_{max} (cm^{-1}) 1765, 1738, 1600; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 6,93-6,87 (q+q), 4,933 (m), 4,3-1,8 (m), 3,26-3,24 (s+s), 3,32-3,20 (m), 2,08 (m), 1,94-1,3 (m), 1,62 (d), 1,60 (d), 1,36-1,28 (m).

Ejemplo 3

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-(isopropiloxicarbonilo)etilo

El compuesto del título se obtuvo (c.c.d. con ciclohexano, acetato de etilo, 4:6, $R_f = 0,4$) a partir del Intermediario A y el carbonato de (1-cloroetil)-isopropilo.

IR (CDCl_3) V_{max} (cm^{-1}) 3614, 1767, 1632; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 6,90 (q), 6,89 (q), 4,95-4,83 (m), 4,3-4,2 (m), 4,191 (dd), 3,35-3,20 (m), 3,257 (s), 3,243 (s), 2,07 (m), 1,93-1,75 (m), 1,7-1,3 (m), 1,613 (d), 1,33-1,29 (d+d+d).

Ejemplo 4

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-(acetoxi)etilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,160 g, c.c.d. con ciclohexano, acetato de etilo, 4:6, $R_f = 0,4$) a partir del Intermediario A y el acetato de 1-cloroetilo.

IR (CDCl_3) V_{max} (cm^{-1}) 3605, 1769, 1700; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 6,99 (q), 6,98 (q), 4,93 (t), 4,25 (m), 4,19 (dd), 3,3-3,2 (m), 3,25 (s), 3,24 (s), 2,10 (s), 2,07 (s), 2,08 (m), 1,95-1,3 (m), 1,56 (d), 1,55 (d), 1,31 (d), 1,30 (d).

Ejemplo 5

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-

RECEIVED
19.FEB.1992
PATENT DEPARTMENT

clo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-en-2-carboxilato de 1-(ciclohexilcarbo-
niloxi)etilo

El compuesto del título se obtuvo a partir del Intermediario A y el ciclohexanocarboxilato de (1-cloroetilo).

IR (CDCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) 1774, 1750, 1630; 1H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 6,997 (q), 6,977 (q), 4,931 (t), 4,913 (t), 4,24 (m), 4,193 (dd), 3,3-3,2 (m), 3,25 (s), 3,245 (s), 2,38-2,24 (m), 2,05 (m), 1,95-1,2 (m), 1,65 (dd), 1,566 (d), 1,555 (d), 1,326 (d).

Ejemplo 6

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatricic-
clo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-(benzoiloxi)etilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,045 g; c.c.d. con ciclohexano, acetato de etilo, 1:1), Rf = 0,25) a partir del Intermediario A y el benzoato de 1-cloroetilo.

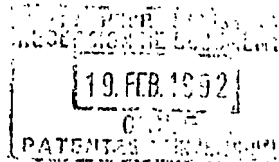
IR (CDCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) 1776, 1738, 1640, 1603; 1H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,1-8,02 (m), 7,58 (tt), 7,48-7,4 (m), 7,27 (m), 4,948 (t), 4,914 (t), 4,3-4,2 (m), 4,20 (dd), 3,3-3,2 (m), 3,23 (s), 3,21 (s), 2,05 (m), 1,9-1,3 (m), 1,725 (d), 1,708 (d), 1,326 (d), 1,302 (d).

Ejemplo 7

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatricic-
clo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-[(1,1-dimetiletil)-
carboniloxi]etilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,160 g; c.c.d. con ciclohexano, acetato de etilo, 4:6, Rf = 0,37) a partir del Intermediario A y el cloruro de 1-[(1,1-dimetiletil)carboniloxi]etilo.

IR (CDCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) 3666, 1776, 1744, 1632; 1H-RMN (300 MHz,



CDCl_3) 6,982 (q), 6,941 (q), 4,94-4,88 (m), 4,3-4,16 (m), 3,3-3,18 (m), 3,238 (s), 3,20 (s), 2,05 (m), 1,9-1,2 (m), 1,565 (d), 1,554 (d), 1,317 (d), 1,306 (d), 1,207 (s), 1,179 (s).

Ejemplo 8

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-[2-metoxi-2-metil-propanoiloxi]etilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,130 g; c.c.d. con éter dietílico, $R_f = 0,35$) a partir del Intermediario A y el éster cloroetílico del ácido 2-metoxi-2-metil-propanoico. IR (CDCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) 1772, 1603; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 7,028 (q), 6,984 (q), 4,914 (m), 4,3-4,2 (m), 4,190 (dd), 3,3-3,2 (m), 3,260 (s), 3,248 (s), 3,290 (s), 3,226 (s), 2,06 (m), 1,9-1,35 (m), 1,604 (m), 1,437 (s), 1,429 (s), 1,403 (s), 1,400 (s), 1,315 (d).

Ejemplo 9

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de acetoximetilo

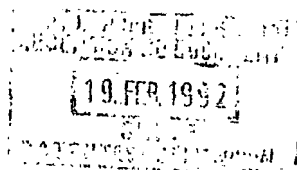
El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,240 g; c.c.d. con ciclohexano, acetato de etilo 4:6, $R_f = 0,24$) a partir del Intermediario A y el acetato de clorometilo.

IR (CDCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) 1769, 1730, 1640; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 4,996 (t), 4,802 (s), 4,3-4,2 (m), 4,23 (dd), 3,774 (s), 3,36-3,24 (m+dd), 3,28 (s), 2,1 (m), 1,94-1,30 (m), 1,769 (d), 1,327 (d).

Ejemplo 10

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de [(1,1-dimetil-etil)-carboniloxi]metilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,260



g; c.c.d. con ciclohexano, acetato de etilo, 1:1, $R_f = 0,26$) a partir del Intermediario A y el yoduro de [(1,1-dimetiletil)carboniloxi]metilo.

IR (CDCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) 3569, 1772, 1751, 1600; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 5,95 (d), 5,85 (d), 4,88 (t), 4,24 (m), 4,20 (dd), 3,27 (m), 3,25 (dd), 3,23 (s), 2,1 (m), 2,0 (s ancho) 1,95-1,6 (m), 1,5-1,20 (m), 1,31 (d), 1,21 (s).

Ejemplo 11

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-(2-metoxi-2-metilpropanoiloxi)metilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite (0,110 g; c.c.d. éter dietílico, $R_f = 0,33$) a partir del intermediario A y el éster clorometílico de ácido (2-metoxi-2-metil)propanoico.

IR (CDCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) 3600, 1772, 1740, 1640; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 5,964 (d+d), 4,904 (m), 4,242 (m), 4,203 (dd), 3,984 (dd), 3,33-3,22 (m+dd), 3,292 (s), 3,240 (s), 2,1 (m), 1,95-1,2 (m), 1,441 (s), 1,429 (s), 1,315 (s).

Ejemplo 12

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-[(4-etilciclohexiloxi)carboniloxi]etilo

Se añadieron a una solución del Intermediario A (0,3 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL), bromuro de tetra-n-butilamonio (0,3 g) y el Intermediario 4 (0,47 g), bajo nitrógeno y la agitación se continuó durante 16 horas a 22°. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (15 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó y se evaporó al vacío.

19 FEB 1962
PATENT

El residuo aceitoso se cromatografió sobre gel de sílice, usando ciclohexano/acetato de etilo, 7/3, como eluyente, para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (0,169 g; c.c.d. con ciclohexano/acetato de etilo, 1/1 Rf = 0,41);

IR (CDCl₃), ν_{\max} (cm⁻¹): 3640 (OH), 1761 (C=O), 1634 (C=C); 1H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 6,88 (m), 4,92 (m), 4,91 (m), 4,95-4,85 (m), 4,54 (m), 4,28-4,18 (m), 4,18 (dd), 3,30-3,20 (m), 3,24 (s), 3,34 (s), 2,05 (m), 2,00-1,75 (m), 1,70-1,50 (m), 1,60 (m), 1,50-1,09 (m), 1,31 (d), 1,29 (d), 1,25-1,15 (m), 0,86 (m) ppm).

Ejemplo 13

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de (ciclohexiloxicarbonilo)metilo

Se añadieron a una solución del Intermediario A (0,22 g) en N,N-dimetilformamida (6,5 mL), en la presencia de tamices moluculares de 3A, bromuro de tetra-n-butilamonio (0,222 g) y el intermediario 6 (0,191 g). La mezcla resultante se agitó a 22° durante 5 horas, se diluyó con éter dietílico (50 mL), se lavó con agua (30 mL), cloruro de amonio saturado (2 x 30 mL), bicarbonato de sodio acuoso al 5% (30 mL), salmuera (2 x 30 mL), agua (30 mL) y se secó. EL solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando ciclohexano/acetato de etilo, 100/0 a 65/35, para obtener el compuesto del título como una espuma blanca (0,1 g; c.c.d. con ciclohexano/acetato de etilo, 1/1, Rf = 0,18);

IR (CDCl₃), ν_{\max} (cm⁻¹): 3614 (OH), 1772 (C=O/ β -lactama), 1717 (C=O éster), 1640 (C=C); 1H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 5,90 (dd), 4,93 (t), 4,67 (m), 4,30-4,20 (m), 4,20 (dd), 3,35-3,25 (m), 3,25 (s), 2,08

LIBRARY
10 FEB 1981
FBI - BOSTON

(m), 2,00-1,80 (m), 1,80-130 (m), 1,32 (d) ppm).

Ejemplo 14

(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1'-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo-[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo

Se añadieron a una solución de (4S,8S,9R,12R)-4-metoxi-10-(1-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]undec-2-eno-2-carboxilato de sodio (194 mg) en dimetilformamida (8 mL), cloruro de trietilbencilamonio (146 mg) y carbonato de (1-cloroetil)-ciclohexilo (0,142 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60° durante 97 minutos, se diluyó con éter dietílico (30 mL) y se lavó con agua fría (60 mL). La capa acuosa se volvió a extraer con éter dietílico (30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron con sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y la espuma blanca resultante (288 mg) se cristalizó en éter dietílico/petróleo para dar el compuesto del título (220 mg) como un sólido blanco.

Ejemplos de Preparaciones Farmacéuticas

Comprimidos

Ejemplo A

	mg/comp.
Compuesto del Ejemplo 1	320
Lactosa	150
Etil celulosa	20
Lauril sulfato de sodio	7
Estearato de magnesio	3
Núcleo del comprimido	500mg

19 FEB 1962

Se mezclan el ingrediente activo y la lactosa y luego se granulan usando agua como fluido para granular. Los gránulos secos se mezclan con la etil celulosa, el lauril sulfato de sodio y el estearato de magnesio y se forma el núcleo del comprimido usando un cuño apropiado. El comprimido se recubre luego usando técnicas y recubrimientos convencionales.

Ejemplo B

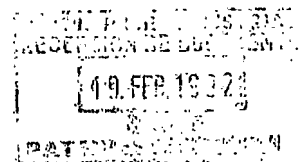
	mg/comp.
Compuesto del Ejemplo 1	320
Azúcar para comprimir	170
Lauril sulfato de sodio	7
Estearato de magnesio	3
Núcleo del comprimido	500

Se mezclan el ingrediente activo y los excipientes y luego se comprimen usando un cuño apropiado. Si se requiere, el comprimido así formado se puede recubrir del modo convencional.

Gránulos

Ejemplo C

	mg/dosis unitaria
Compuesto del Ejemplo 1	320
Almidón	100
Celulosa	40
Polimetacrilato	30
Lauril sulfato de sodio	7
Estearato de magnesio	3
Agente saborizante	c.s.



Ejemplo D

	mg/dosis unitaria
Compuesto del Ejemplo 1	320
Etil celulosa	140
Polimetacrilato	30
Lauril sulfato de sodio	7
Estearato de magnesio	3
Agente saborizante	c.s.

Ejemplo E

	mg/dosis unitaria
Compuesto del Ejemplo 1	320
Azúcar para comprimir	140
Polimetacrilato	30
Lauril sulfato de sodio	7
Estearato de magnesio	3
Agente saborizante	c.s.

Una solución del ingrediente activo en etanol se rocía en una granuladora lecho fluído adecuada, cargada con los excipientes mayoritarios. Los gránulos así formados se secan y se tamizan. Si se desea, los gránulos se pueden recubrir después con un recubrimiento extérico adecuado y se secan. Los gránulos secos se mezclan luego con los excipientes restantes, incluyendo el agente saborizante y se recubren por ejemplo, con un recubrimiento entérico. Los gránulos así obtenidos se pueden introducir en cápsulas o análogos para presentación en una sola dosis o en frascos para preparación posterior de una presentación líquida oral de dosis múltiples.

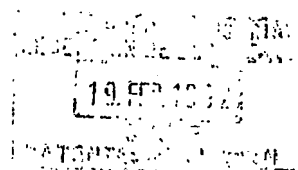
RECEIVED
FEB 19 1962
FACILITY

Datos de Actividad

En prueba de protección realizadas convencionalmente en ratones, compuestos de la invención administrados oralmente presentaron actividad elevada contra bacterias patógenas, como se ilustra en la tabla siguiente, donde los compuestos se comparan con el conocido antibiótico de espectro amplio, cefuroximo axetil, administrable oralmente:

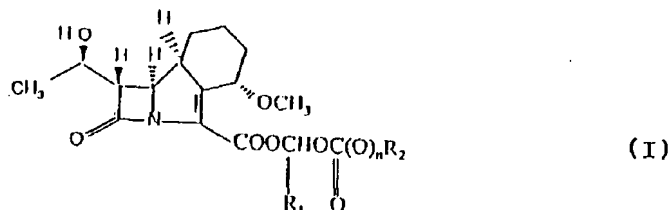
<u>Compuesto</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>	
	<u>Staph. aureus</u>	<u>E. Coli</u>
Ejemplo 1	<1	<1
Ejemplo 3	<1	<1
Ejemplo 10	<1	<1
cefuroximo axetil	6	26

Los compuestos de la invención también son esencialmente no tóxicos a niveles de dosis terapéuticamente útiles. Por ejemplo, no se observó ningún efecto adverso cuando se administró el compuesto del Ejemplo 1 oralmente a ratones en dosis de hasta 1000 mg/kg.



REIVINDICACIONES

1.- Compuestos, CARACTERIZADOS porque tienen la fórmula general (I)



en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; n es cero o uno; y R₂ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₈ optativamente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₃.

2.- Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R₂ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄ optativamente sustituido con metoxi, cicloalquilo C₁₋₅ optativamente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₂, o fenilo.

3.- Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R₂ representa un grupo metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, 1-metoxi-1-metiletilo, fenilo, ciclohexilo o 4-etilciclohexilo.

4.- Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque son ésteres pivaloiloximetílico, 1-pivaloiloxietílico, acetoximetílico, 1-acetoxietílico,

RECEPCION DE DOCUMENTOS
05. NOV 1992
CHILE
PATENTES DE INVENCIÓN

1-metoxi-1-metiletilcarboniloximetílico, 1-(1-metoxi-1-metil-etilcarboniloxi)-etílico, 1-benzoiloxietílico, 1-isopropoxycarboniloxietílico, ciclohexiloxycarboniloximetílico y 1-(4-etilciclohexiloxycarboniloxi)etílico del ácido (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]-undec-2-eno-carboxílico.

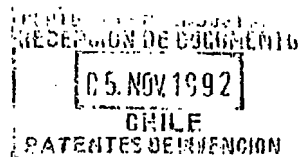
5.- Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es el (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoxi-10-(1-hidroxietil)-11-oxo-1-azatriciclo[7.2.0.0^{3,8}]-undec-2-eno-carboxilato de 1-ciclohexiloxycarboniloxietílico.

6.- Los compuestos reivindicados en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque se usan en terapia y profilaxis de infecciones bacterianas sistémicas del hombre o los animales.

7.- El uso de un compuesto tal como el reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO por la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas sistémicas en el cuerpo del hombre o de los animales.

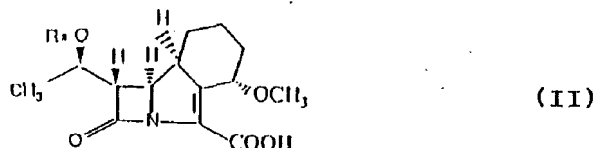
8.- Composiciones farmacéuticas, CARACTERIZADAS porque comprenden un compuesto tal como el reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

9.- Un método para el tratamiento de un cuerpo humano o no humano para combatir infecciones bacterianas, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho cuerpo una cantidad eficaz de un compuesto tal como los reivindicados en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.

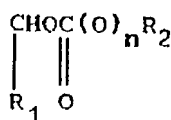


10.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) definida en la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque:

a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)

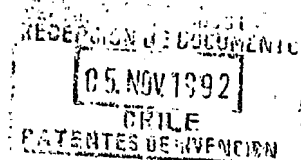
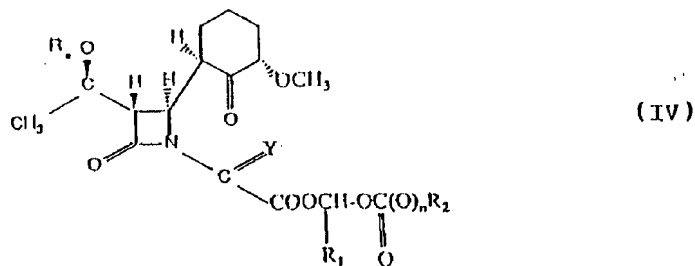


en la cual R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o una sal o derivado de él, con un agente de esterificación que sirve para introducir un grupo



en el cual R_1 y R_2 tienen los significados dados en la Reivindicación 1, o

b) se cicla un compuesto de fórmula general (IV)



en la cual R_1 y R_2 tienen los significados dados en la Reivindicación 1, R_a es un grupo protector de hidroxilo e Y es un átomo de oxígeno o un grupo fosfina, y después, si es necesario, se hace reaccionar el producto para reemplazar un grupo protector de hidroxilo R_a por un átomo de hidrógeno.

81.707
on.

